

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/089758 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/48**,
31/35

HENRY, Florence [FR/FR]; 1, allée Jean Antoine Baif,
F-54600 Villers-les-Nancy (FR). **DANOUX, Louis**
[FR/FR]; 12, rue de Bretagne, F-54420 Saulxures Les
Nancy (FR).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/04861

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Mai 2002 (03.05.2002)

(74) **Anwalt: FABRY, Bernd**; Cognis Deutschland GmbH &
Co. KG, CRT-IP, Postfach 13 01 64, 40551 Düsseldorf
(DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten (national)**: AU, BR, CN, ID, IN, JP,
KR, PH, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
01401190.2 10. Mai 2001 (10.05.2001) EP

(84) **Bestimmungsstaaten (regional)**: europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): COGNIS FRANCE S.A.** [FR/FR]; Boussens,
F-31360 Saint-Martory (FR).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): PAULY, Gilles**
[FR/FR]; 5, rue de Bégonias, F-54000 Nancy (FR).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** USE OF OLIGOMERIC PROANTHROCYANIDINS

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON OLIGOMEREN PROCYANOLIDINEN

(57) **Abstract:** The use of oligomeric proanthrocyanidins (OPC) for the production of skincare agents is disclosed.

(57) **Zusammenfassung:** Vorgeschlagen wird die Verwendung von oligomeren Procyanolidinen (OPC) zur Herstellung von Haut-
behandlungsmitteln.



WO 02/089758 A1

Verwendung von oligomeren Procyanolidinen

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Kosmetik und betrifft die Verwendung von oligomeren Procyanolidinen zur Herstellung von Hautbehandlungsprodukten, speziell Produkten, die der Hautalterung entgegenwirken.

Stand der Technik

Vermutlich nicht erst seit den Zeiten Kleopatras, von der bekannt ist, dass sie regelmäßige Bäder in Eselsmilch zu nehmen pflegte, besteht der Wunsch, die Frische und Schönheit jugendlicher Haut bis ins hohe Alter zu konservieren. Waren die Ansätze in der Vergangenheit eher auf die Hautoberfläche beschränkt und vielfach rein empirisch, haben die letzten beiden Jahrzehnte doch viele Erkenntnisse über den Einfluss von Umweltfaktoren und deren Eingriff in den Stoffwechsel erbracht. Dieses Verständnis der Abläufe wird heute - und in voraussichtlich in Zukunft noch in viel stärkerem Masse – dazu genutzt, neue Wege zu beschreiten, um der Hautalterung konsequent entgegenzuwirken, um – wer weiß ? – vielleicht eines Tages Kleopatras Ziel endlich zu erreichen.

Bis dahin ist es jedoch noch ein weiter Weg und es gilt sich mit den Umweltfaktoren auseinander zusetzen, die darauf die wesentlichen Hindernisse bilden. Bekannt ist natürlich, dass UV-A-Strahlen in menschlichen Zellen reaktive Sauerstoffradikale („reactive oxygen species“ = ROS) erzeugen und daher maßgeblich für den Effekt der Hautalterung verantwortlich sind. Dem Fachmann ist weiterhin geläufig, dass bestimmte im natürlichen Stoffwechsel vorkommende Antioxidantien, wie beispielsweise Flavine, Porphyrine, Pterine, aber auch NADH und NADPH mit diesen ROS abreagieren und damit in gewissem Umfang den schädlichen Wirkungen der Radikale entgegenwirken können [**Cosmètologie, 11, 32-36 (1996)**].

Neben dieser primären Wirkung gibt es auch einen sekundären Effekt, den UV-Strahlen vorzugsweise in älteren Zellen auslösen. So berichten Gedaleta et al. in **Biochimie, 80(10), 863-870 (1998)** über einen durch ROS induzierten Anstieg der Aktivität in den Mitochondrien, die zu einem übermäßigen Ausstoß an sogenannten Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP), insbesondere von zinkhaltigen Collagenasen, Gelatinasen und Stromelysin führt. MMP haben aber die Eigenschaft, die der dermalen Makromoleküle des Bindegewebes, wie Proteoglycan, Collagen und Elastin anzugreifen, die Peptidbindungen zu lösen und damit ebenfalls ursäch-

lich zur Hautalterung beizutragen. Auch bei inflammatorischen Prozessen in der Haut werden von den Makrophagen und von polymorphonuclearen neutrophilen Granulocyten Proteasen wie z.B. die Serin-Protease Elastase oder Matrix-Metallo-Proteasen (MMP) wie Collagenase und eine weitere, zu den MMP gehörende Elastin abbauende Elastase ausgeschüttet.

Ein gangbarer Weg, diesen Effekten entgegenzuwirken besteht somit darin, die Konzentration natürlicher, im Stoffwechsel ohnehin vorhandener MMP-Inhibitoren heraufzusetzen bzw. synthetische MMP-Inhibitoren zuzugeben. Beispiele hierfür sind etwa Cystein, TIMP (tissue inhibitor of matrix proteinase), o-Phenanthrolin oder Hydroxamsäure. Tiefer in den Mechanismus der MMP dringen die Untersuchungen von Fisher et al [**J.Clin.Invest. 101, 1432-1440 (1998); Nature 379, 335-339 (1996)**] vor, die den Einsatz solchen Stoffen vorschlagen, die der UV-B-gesteuerten Aktivierung des AP-1 entgegenwirken. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Retinolsäure und Dexamethason den AP-1 Transkriptionsfaktor unterdrücken, der für die Stimulation des MMP-Gens verantwortlich ist.

Eine weitere Gruppe von Stoffen, die im Zusammenhang mit der Inhibierung von MMP genannt werden, stellen die sogenannten „Oligomeren Procyanolodine“ (OPC) und Flavonoide dar, die 1947 erstmals von Masquellier aus Vitis vinifera isoliert wurden. Masquellier erkannte auch erstmals die Eigenschaft der OPC, Radikale abfangen zu können [**US 4,698,360**]. Tatsächlich inhibieren die OPC zwar nicht direkt die MMP, schützen aber Kollagen- und Elastinfasern vor dem Angriff der Proteinasen. In den Untersuchungen von Robert et al. wurde gezeigt, dass das Proanthocyanidin A2 aus Vitis vinifera ein wirksames Antioxidants sowohl für hydrophile als auch lipophile Radikale darstellt, über eine moderate Elastaseinhibierung verfügt, während die Eigenschaft, Collagenase zu inhibieren, eher schwach ausgeprägt sind. [**J.Med.Esth.Et Chir. 10, 211-217 (1993)**].

Nun wäre es jedoch falsch, das Phänomen der Hautalterung allein an der MMP-Aktivität aufzuhängen. Tatsächlich gibt es bedauerlicherweise eine Vielzahl weiterer Faktoren, wie beispielsweise der Einfluss von Wasserstoffperoxid, der zum Zerfall von Fe-S-Clustern in den Enzymen der mitochondrialen Atmungskette führt. Die dabei freigesetzten Eisenionen wandern in das Cytoplasma und können Hydroxylradikale freisetzen, wobei dies entweder im Sinne einer Fenton'schen Reaktion direkt aus H₂O₂ oder als Haber-Weiss-Reaktion über den Umweg der Bildung des Superoxidanions erfolgt.

Diese kleine Übersicht soll verdeutlichen, dass dem Effekt der Hautalterung nicht durch ein „Allheilmittel“ beizukommen ist, welches eine einzelne Störgröße zuverlässig ausschaltet. Gesucht sind vielmehr solche Stoffe, die über ein breites Spektrum von Wirkungen verfügen

und somit möglichst viele Ursachen gleichzeitig bekämpfen. Ein solcher Stoff sollte z.B.

- eine starke Affinität zu Eisenionen aufweisen und inaktive, unbedenkliche Eisenkomplexe bilden;
- mit Superoxidanionen zu ungefährlichen Produkten abreagieren;
- sowohl die MMP-Aktivität inhibieren als auch verhindern, dass es gerade in älteren dermalen Fibroblasten zu einer vermehrten Ausschüttung von MMP kommt;
- den Atmungsausbruch von menschlichen Leucocyten unterbinden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat folglich darin bestanden, Stoffe mit dem beschriebenen komplexen Anforderungsprofil zur Verfügung zu stellen.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von oligomeren Procyanolidinen (OPC) zur Herstellung von Hautbehandlungsmitteln, speziell von sogenannten „Antiageing“-Produkten, die der Hautalterung entgegenwirken.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass OPC, und speziell die dimeren A2-Formen, der Hautalterung entgegenzuwirken, indem sie gleichzeitig

- sowohl MMP inhibieren, als auch vor allem die Aktivität und den Ausstoß von MMP, speziell in älteren Fibroblasten signifikant vermindern;
- die Zellen anregen, sich gegen spontane Alterungsprozesse und oxidativen Stress, den UV-Strahlen oder freie Radikale auslösen zu schützen;
- mit Eisenionen inaktive Komplexe bilden;
- Superoxidanionen inaktivieren;
- die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Stoffen aus den Mastocyten sowie den basiphilen bzw. eosinophilen Leucocyten vermindern;
- Plasmin (humane Serinprotease) inhibieren.

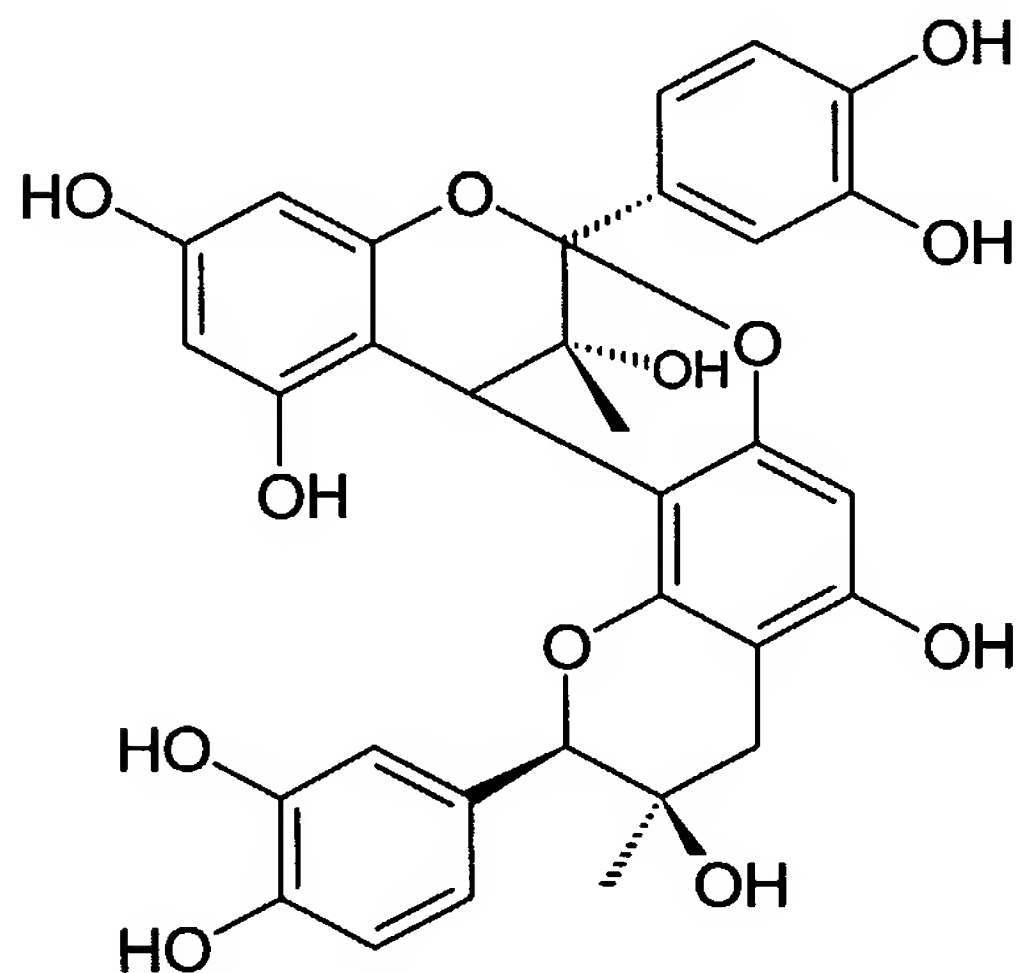
Bedingt durch diese – in den folgenden Beispielen durch Versuchsergebnisse dargestellten – Wirkungen können oligomere Procyanolidine eingesetzt werden, um

- sensitive Haut zu schützen;
- gegen Hautkrankheiten, insbesondere Akne und Rosacea zu wirken, und
- der Erschlaffung des Bindegewebes (Cellulitis) vorzubeugen.

Die Erfindung schließt die Erkenntnis ein, dass sowohl die OPC und speziell die dimeren A2-Formen diese Eigenschaften besitzen, als auch angereicherte Produkte, wie sie aus speziellen Früchten, Saaten, Pflanzen und Pflanzenteilen durch Extraktion gewonnen werden können. In einigen Fällen werden mit diesen Extrakten sogar noch bessere Ergebnisse erzielt, da diese noch bioaktive Wirkstoffe beinhalten, die mitunter synergistisch wirksam sind.

Oligomere Procyanolidine (OPC)

Die ersten oligomeren Procyanolidine wurden von Masquellier aus Traubensaat isoliert. Sie enthalten als Monomerbausteine die im Pflanzenreich weit verbreiteten Tannine. Chemisch betrachtet können zwei Typen von Tanninen unterschieden werden, nämlich kondensierte Formen zu denen auch das Procyanidin A2 gehört, und hydrolysierbare Tannine. Kondensierte Tannine, die auch als Flavan-3-ol bezeichnet werden, entstehen in der Biosynthese durch Kondensation von Monomeren, wie z.B. Catechin, Gallocatechin, Afzelechin (2-R, 3-S Typ Monomere) sowie Epicatechin, Epigallocatechin und Epiafzelechin (2-R, 3-R Typ Monomere). Durch Kondensation der Monomeren entstehen zunächst Dimere und dann höhere Oligomere, wobei die Kondensation durch Ausbildung einer C-C-Bindung in 4-8 bzw. 6-8-Position erfolgt. Im Fall der bevorzugten A2-Dimere vom Typ des Proanthocyanidin A2 gibt es eine doppelte Bindung, nämlich C2->O->C7 und C4->C8. Die Struktur ist in der folgenden Abbildung wiedergegeben:



Die A2-Typ Proanthocyanidine sind weniger hydrolyseanfällig als die B-Typen. Im übrigen wird dieser Begriff synonym für die Gruppe der kondensierten Tannine verwendet, da diese unter dem Einfluss heißer Mineralsäuren Monomere abspalten. Die Proanthocyanidine können grundsätzlich synthetischer Natur sein, aus praktischer Sicht kommen jedoch vorzugs-

weise Anreicherungsprodukte mit einer wirksamen Menge der OPC bzw. A2-Dimeren in Frage, die durch Extraktion von bestimmten Früchten, Saaten, Pflanzen oder Pflanzenteilen gewonnen werden können. Als Quellen kommen insbesondere Grüner Tee, Pinienrinde, Traubensaart (*Vitis vinifera*), Litchi pericarp (*Litchi chinensis*) und Potentilla (*Potentilla erecta*) sowie deren Gemische in Betracht. Die wirksame Einsatzmenge liegt – bezogen auf reines OPC – üblicherweise im Bereich von 0,0001 bis 1, vorzugsweise 0,001 bis 0,5 und insbesondere 0,01 bis 0,1 Gew.-%. So liegt beispielsweise bei Litchi pericarp die wirksame Menge an A2-Dimeren bei mindestens 0,50 g/100g, vorzugsweise bei mindestens 0,60g /100g und besonders bevorzugt bei 0,65 g/100g.

Extraktion

Die Herstellung der Extrakte kann in an sich bekannter Weise erfolgen, d.h. beispielsweise durch wässrigen, alkoholischen oder wässrig-alkoholischen Auszug der Pflanzen bzw. Pflanzenteile. Bezüglich der geeigneten herkömmlichen Extraktionsverfahren wie der Mazeration, der Remazeration, der Digestion, der Bewegungsmazeration, der Wirbelextraktion, Ultraschallextraktion, der Gegenstromextraktion, der Perkolation, der Reperkolation, der Evakolation (Extraktion unter vermindertem Druck), der Diakolation und Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss die in einem Soxhlet-Extraktor durchgeführt wird, die dem Fachmann geläufig und im Prinzip alle anwendbar sind, sei der Einfachheit halber beispielsweise auf **Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis**, (5. Auflage, Bd. 2, S. 1026-1030, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York 1991) verwiesen. Für den großtechnischen Einsatz vorteilhaft ist die Perkulationsmethode. Als Ausgangsmaterial können frische Pflanzen oder Pflanzenteile eingesetzt werden, üblicherweise wird jedoch von getrockneten Pflanzen und/oder Pflanzenteilen ausgegangen, die vor der Extraktion mechanisch zerkleinert werden können. Hierbei eignen sich alle dem Fachmann bekannten Zerkleinerungsmethoden, als Beispiel sei die Gefriermahlung genannt. Als Lösungsmittel für die Durchführung der Extraktionen können organische Lösungsmittel, Wasser (vorzugsweise heißes Wasser einer Temperatur von über 80 °C und insbesondere von über 95 °C) oder Gemische aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, insbesondere niedermolekulare Alkohole mit mehr oder weniger hohen Wassergehalten, verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Extraktion mit Methanol, Ethanol, Pentan, Hexan, Heptan, Aceton, Propylenglykolen, Polyethylenglykolen sowie Ethylacetat sowie Mischungen hieraus sowie deren wässrige Gemische. Die Extraktion erfolgt in der Regel bei 20 bis 100 °C, bevorzugt bei 30 bis 90 °C, insbesondere bei 60 bis 80 °C. In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Extraktion unter Inertgasatmosphäre zur Vermeidung der Oxidation der Wirkstoffe des Extraktes. Dies ist insbesondere bei Extraktionen bei Temperaturen über 40 °C von Bedeutung. Die Extraktionszeiten werden vom Fachmann in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Extraktionsverfahren, der Extrakti-

onstemperatur, vom Verhältnis Lösungsmittel zu Rohstoff u.a. eingestellt. Nach der Extraktion können die erhaltenen Rohextrakte gegebenenfalls weiteren üblichen Schritten, wie beispielsweise Aufreinigung, Konzentration und/oder Entfärbung unterzogen werden. Falls wünschenswert, können die so hergestellten Extrakte beispielsweise einer selektiven Abtrennung einzelner unerwünschter Inhaltsstoffe, unterzogen werden. Die Extraktion kann bis zu jedem beliebigen Extraktionsgrad erfolgen, wird aber gewöhnlich bis zur Erschöpfung durchgeführt. Typische Ausbeuten (= Trockensubstanzmenge des Extraktes bezogen auf eingesetzte Rohstoffmenge) bei der Extraktion getrockneter Blätter liegen im Bereich von 3 bis 15, insbesondere 6 bis 10 Gew.-%. Die vorliegende Erfindung umfasst die Erkenntnis, dass die Extraktionsbedingungen sowie die Ausbeuten der Endextrakte vom Fachmann je nach gewünschtem Einsatzgebiet gewählt werden können. Diese Extrakte, die in der Regel Aktivsubstanzgehalte (= Feststoffgehalte) im Bereich von 0,5 bis 10 Gew.-% aufweisen, können als solche eingesetzt werden, es ist jedoch ebenfalls möglich, das Lösungsmittel durch Trocknung, insbesondere durch Sprüh- oder Gefriertrocknung vollständig zu entfernen, wobei ein intensiv rot gefärbter Feststoff zurückbleibt. Die Extrakte können auch als Ausgangsstoffe für die Gewinnung der oben genannten reinen Wirkstoffe dienen, sofern diese nicht auf synthetischem Wege einfacher und kostengünstiger hergestellt werden können. Demzufolge kann der Wirkstoffgehalt in den Extrakten 5 bis 100, vorzugsweise 50 bis 95 Gew.-% betragen. Die Extrakte selbst können als wässrige und/oder in organischen Solventien gelöste Zubereitungen sowie als sprüh- bzw. gefriergetrocknete, wasserfreie Feststoffe vorliegen. Als organische Lösungsmittel kommen in diesem Zusammenhang beispielsweise die aliphatischen Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z.B. Ethanol), Ketone (z.B. Aceton), Halogenkohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform oder Methylenchlorid), niedere Ester oder Polyole (z.B. Glycerin oder Glycole) in Frage.

Hautbehandlungsmittel

Die unter erfindungsgemäßer Verwendung der OPC erhältlichen Hautbehandlungsmittel können als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe milde Tenside, Ölkörper, Emulgatoren, Perlglanzwachse, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Überfettungsmittel, Stabilisatoren, Polymere, Siliconverbindungen, Fette, Wachse, Lecithine, Phospholipide, biogene Wirkstoffe, UV-Lichtschutzfaktoren, Antioxidantien, Deodorantien, Antitranspirantien, Filmbildner, Quellmittel, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Tyrosininhibitoren (Depigmentierungsmittel), Hydrotrope, Solubilisatoren, Konservierungsmittel, Parfümöle, Farbstoffe und dergleichen enthalten.

Tenside

Als oberflächenaktive Stoffe können anionische, nichtionische, kationische und/oder amphotere bzw. zwitterionische Tenside enthalten sein, deren Anteil an den Mitteln üblicherweise bei etwa 1 bis 70, vorzugsweise 5 bis 50 und insbesondere 10 bis 30 Gew.-% beträgt. Typische Beispiele für anionische Tenside sind Seifen, Alkylbenzolsulfonate, Alkansulfonate, Olefinsulfonate, Alkylethersulfonate, Glycerinethersulfonate, α -Methylestersulfonate, Sulfosäuren, Alkylsulfate, Fettalkoholethersulfate, Glycerinethersulfate, Fettsäureethersulfate, Hydroxymischethersulfate, Monoglycerid(ether)sulfate, Fettsäureamid(ether)sulfate, Mono- und Dialkylsulfosuccinate, Mono- und Dialkylsulfosuccinamate, Sulfotriglyceride, Amidseifen, Ethercarbonsäuren und deren Salze, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, N-Acylaminosäuren, wie beispielsweise Acyllactylate, Acyltartrate, Acylglutamate und Acylaspartate, Alkyloligoglucosidsulfate, Proteinfettsäurekondensate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis) und Alkyl(ether)phosphate. Sofern die anionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für nichtionische Tenside sind Fettalkoholpolyglycolether, Alkylphenolpolyglycolether, Fettsäurepolyglycolester, Fettsäureamidpolyglycolether, Fettaminpolyglycolether, alkoxylierte Triglyceride, Mischether bzw. Mischformale, gegebenenfalls partiell oxidierte Alk(en)yloligoglykoside bzw. Glucuronsäurederivate, Fettsäure-N-alkylglucamide, Proteinhydrolysate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis), Polyolfettsäureester, Zuckerester, Sorbitanester, Polysorbate und Aminoxide. Sofern die nichtionischen Tenside Polyglycoletherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen. Typische Beispiele für kationische Tenside sind quartäre Ammoniumverbindungen, wie beispielsweise das Dimethyldistearylammoniumchlorid, und Esterquats, insbesondere quaternierte Fettsäuretrialkanolaminestersalze. Typische Beispiele für amphotere bzw. zwitterionische Tenside sind Alkylbetaine, Alkylamidobetaine, Aminopropionate, Aminoglycinate, Imidazoliniumbetaine und Sulfobetaine. Bei den genannten Tensiden handelt es sich ausschließlich um bekannte Verbindungen. Hinsichtlich Struktur und Herstellung dieser Stoffe sei auf einschlägige Übersichtsarbeiten beispielsweise **J.Falbe (ed.), "Surfactants in Consumer Products", Springer Verlag, Berlin, 1987, S. 54-124** oder **J.Falbe (ed.), "Katalysatoren, Tenside und Mineralöladditive", Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 123-217** verwiesen. Typische Beispiele für besonders geeignete milde, d.h. besonders hautverträgliche Tenside sind Fettalkoholpolyglycolethersulfate, Monoglyceridsulfate, Mono- und/oder Dialkylsulfosuccinate, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, Fettsäureglutamate, α -Olefinsulfonate, Ethercarbonsäuren, Alkyloligoglucoside, Fettsäureglucamide, Alkylamidobetaine, Amphoacetale und/oder Proteinfettsäurekondensate, letztere vorzugsweise auf Basis von Weizenproteinen.

Ölkörper

Als Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C_6 - C_{22} -Fettsäuren mit linearen oder verzweigten C_6 - C_{22} -Fettalkoholen bzw. Ester von verzweigten C_6 - C_{13} -Carbonsäuren mit linearen oder verzweigten C_6 - C_{22} -Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylisostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristyleryucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetyleryucat, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Stearyleryucat, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearyloleat, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylbehenat, Oleyleryucat, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenylbehenat, Behenyleryucat, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyloleat, Erucylbehenat und Erucyleryucat. Daneben eignen sich Ester von linearen C_6 - C_{22} -Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von C_{18} - C_{38} -Alkylhydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C_6 - C_{22} -Fettalkoholen (vgl. **DE 19756377 A1**), insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C_6 - C_{10} -Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C_6 - C_{18} -Fettsäuren, Ester von C_6 - C_{22} -Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C_2 - C_{12} -Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C_6 - C_{22} -Fettalkoholcarbonate, wie z.B. Dicaprylyl Carbonate (Cetiol® CC), Guerbetcarbonate auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 C Atomen, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C_6 - C_{22} -Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, wie z.B. Dicaprylyl Ether (Cetiol® OE), Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle (Cyclomethicone, Siliciummethicontypen u.a.) und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. wie Squalan, Squalen oder Dialkylcyclohexane in Betracht.

Emulgatoren

Als Emulgatoren kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe sowie Alkylamine mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest;
- Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alk(en)ylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- Anlagerungsprodukte von 1 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Partialester von Glycerin und/oder Sorbitan mit ungesättigten, linearen oder gesättigten, verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Partialester von Polyglycerin (durchschnittlicher Eigenkondensationsgrad 2 bis 8), Polyethylenglycol (Molekulargewicht 400 bis 5000), Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Zuckeralkoholen (z.B. Sorbit), Alkylglucosiden (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucosiden (z.B. Cellulose) mit gesättigten und/oder ungesättigten, linearen oder verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE 1165574 PS** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin.
- Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- Wollwachsalkohole;
- Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- Block-Copolymere z.B. Polyethylenglycol-30 Dipolyhydroxystearate;
- Polymeremulgatoren, z.B. Pemulen-Typen (TR-1,TR-2) von Goodrich;
- Polyalkylenglycole sowie
- Glycerincarbonat.

➤ Ethylenoxidanlagerungsprodukte

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C_{12/18}-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus **DE 2024051 PS** als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

➤ Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside

Alkyl- und/oder Alkenyloligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

➤ Partialglyceride

Typische Beispiele für geeignete Partialglyceride sind Hydroxystearinsäuremonoglycerid, Hydroxystearinsäurediglycerid, Isostearinsäuremonoglycerid, Isostearinsäurediglycerid, Ölsäuremonoglycerid, Ölsäurediglycerid, Ricinolsäuremonoglycerid, Ricinolsäurediglycerid, Linolsäuremonoglycerid, Linolsäurediglycerid, Linolensäuremonoglycerid, Linolensäurediglycerid, Erucasäuremonoglycerid, Erucasäurediglycerid, Weinsäuremonoglycerid, Weinsäurediglycerid, Citronensäuremonoglycerid, Citronendiglycerid, Äpfelsäuremonoglycerid, Äpfelsäurediglycerid sowie deren technische Gemische, die untergeordnet aus dem Herstellungsprozeß noch geringe Mengen an Triglycerid enthalten können. Ebenfalls geeignet sind Anlagerungsprodukte von 1 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Mol Ethylenoxid an die genannten Partialglyceride.

➤ Sorbitanester

Als Sorbitanester kommen Sorbitanmonoisostearat, Sorbitansesquiisostearat, Sorbitandiisostearat, Sorbitantriisostearat, Sorbitanmonooleat, Sorbitansesquioleat, Sorbitandioleat, Sorbitantrioleat, Sorbitanmonoerucat, Sorbitansesquierucat, Sorbitandierucat, Sorbitantrierucat, Sorbitanmonoricinoleat, Sorbitansesquiricinoleat, Sorbitandiricinoleat, Sorbitantriricinoleat, Sorbitanmonohydroxystearat, Sorbitansesquihydroxystearat, Sorbitandihydroxystearat, Sorbitantrihydroxystearat, Sorbitanmonotartrat, Sorbitansesquitartrat, Sorbitanditartrat, Sorbitantritartrat, Sorbitanmonocitrat, Sorbitansesquicitrat, Sorbitandicitrat, Sorbitantricitrat, Sorbitanmonomaleat, Sorbitansesquimaleat, Sorbitandimaleat, Sorbitantrimaleat sowie deren technische Gemische. Ebenfalls geeignet sind Anlagerungsprodukte von 1 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Mol Ethylenoxid an die genannten Sorbitanester.

➤ Polyglycerinester

Typische Beispiele für geeignete Polyglycerinester sind Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate (Dehymuls® PGPH), Polyglycerin-3-Diisostearate (Lameform® TGI), Polyglyceryl-4 Isostearate (Isolan® GI 34), Polyglyceryl-3 Oleate, Diisostearoyl Polyglyceryl-3 Diisostearate (Isolan® PDI), Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate (Tego Care® 450), Polyglyceryl-3 Beeswax (Cera Bellina®), Polyglyceryl-4 Caprate (Polyglycerol Caprate T2010/90), Polyglyceryl-3 Cetyl Ether (Chimexane® NL), Polyglyceryl-3 Distearate (Cre-mophor® GS 32) und Polyglyceryl Polyricinoleate (Admul® WOL 1403) Polyglyceryl Dimerate Isostearate sowie deren Gemische. Beispiele für weitere geeignete Polyolester sind die gegebenenfalls mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid umgesetzten Mono-, Di- und Triester von Trimethylolpropan oder Pentaerythrit mit Laurinsäure, Kokosfettsäure, Talgfettsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Behensäure und dergleichen.

➤ Anionische Emulgatoren

Typische anionische Emulgatoren sind aliphatische Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Palmitinsäure, Stearinsäure oder Behensäure, sowie Dicarbonsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Azelainsäure oder Sebacinsäure.

➤ Amphotere und kationische Emulgatoren

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethyl-ammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxylmethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung *Cocamidopropyl Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C_{8/18}-Alkyl- oder Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO₃H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropion-säuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe.. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C_{12/18}-Acylsarcosin. Schließlich kommen auch Kationtenside als Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Fette und Wachse

Typische Beispiele für Fette sind Glyceride, d.h. feste oder flüssige pflanzliche oder tierische Produkte, die im wesentlichen aus gemischten Glycerinestern höherer Fettsäuren bestehen, als Wachse kommen u.a. natürliche Wachse, wie z.B. Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espartograswachs, Korkwachs, Guarumawachs, Reiskeimöl-wachs, Zuckerrohrwachs, Ouricurywachs, Montanwachs, Bienenwachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), Bürzelfett, Ceresin, Ozokerit (Erdwachs), Petrolatum, Paraffinwachse, Mikrowachse; chemisch modifizierte Wachse (Hartwachse), wie z.B. Montanesterwachse, Sasolwachse, hydrierte Jojobawachse sowie synthetische Wachse, wie z.B. Polyalkylenwachse und Polyethylenglycolwachse in Frage. Neben den Fetten kom-

men als Zusatzstoffe auch fettähnliche Substanzen, wie Lecithine und Phospholipide in Frage. Unter der Bezeichnung Lecithine versteht der Fachmann diejenigen Glycero-Phospholipide, die sich aus Fettsäuren, Glycerin, Phosphorsäure und Cholin durch Veresterung bilden. Lecithine werden in der Fachwelt daher auch häufig als Phosphatidylcholine (PC). Als Beispiele für natürliche Lecithine seien die Kepheline genannt, die auch als Phosphatidsäuren bezeichnet werden und Derivate der 1,2-Diacyl-sn-glycerin-3-phosphorsäuren darstellen. Dem gegenüber versteht man unter Phospholipiden gewöhnlich Mono- und vorzugsweise Diester der Phosphorsäure mit Glycerin (Glycerinphosphate), die allgemein zu den Fetten gerechnet werden. Daneben kommen auch Sphingosine bzw. Sphingolipide in Frage.

Perlglanzwachse

Als Perlglanzwachse kommen beispielsweise in Frage: Alkylenglycolester, speziell Ethylenglycoldistearat; Fettsäurealkanamide, speziell Kokosfettsäurediethanolamid; Partialglyceride, speziell Stearinsäuremonoglycerid; Ester von mehrwertigen, gegebenenfalls hydroxy-substituierte Carbonsäuren mit Fettalkoholen mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, speziell langkettige Ester der Weinsäure; Fettstoffe, wie beispielsweise Fettalkohole, Fettketone, Fettaldehyde, Fettether und Fettcarbonate, die in Summe mindestens 24 Kohlenstoffatome aufweisen, speziell Lauron und Distearylether; Fettsäuren wie Stearinsäure, Hydroxystearinsäure oder Behensäure, Ringöffnungsprodukte von Olefinepoxiden mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen mit Fettalkoholen mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 10 Hydroxylgruppen sowie deren Mischungen.

Konsistenzgeber und Verdickungsmittel

Als Konsistenzgeber kommen in erster Linie Fettalkohole oder Hydroxyfettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und daneben Partialglyceride, Fettsäuren oder Hydroxyfettsäuren in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglucosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise Aerosil-Typen (hydrophile Kieselsäuren), Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethyl- und Hydroxypropylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, (z.B. Carbopole® und Pe-

mulen-Typen von Goodrich; Synthalene® von Sigma; Keltrol-Typen von Kelco; Sepigel-Typen von Seppic; Salcare-Typen von Allied Colloids), Polyacrylamide, Polymere, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon. Als besonders wirkungsvoll haben sich auch Bentonite, wie z.B. Bentone® Gel VS-5PC (Rheox) erwiesen, bei dem es sich um eine Mischung aus Cyclopentasiloxan, Disteardimonium Hectorit und Propylencarbonat handelt. Weiter in Frage kommen Tenside, wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingengter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

Überfettungsmittel

Als Überfettungsmittel können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxylierte oder acylierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyolfettsäureester, Monoglyceride und Fettsäurealkanamide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen.

Stabilisatoren

Als Stabilisatoren können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat bzw. -ricinoleat eingesetzt werden.

Polymere

Geeignete kationische Polymere sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, wie z.B. eine quaternierte Hydroxyethylcellulose, die unter der Bezeichnung Polymer JR 400® von Amerchol erhältlich ist, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinylimidazol-Polymere, wie z.B. Luviquat® (BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide, wie beispielsweise Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Collagen (Lamequat®L/Grünau), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin, kationische Siliconpolymere, wie z.B. Amodimethicone, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethylentriamin (Cartaretine®/Sandoz), Copolymere der Acrylsäure mit Dimethyl-diallylammoniumchlorid (Merquat® 550/Chemviron), Polyaminopolyamide, wie z.B. beschrieben in der **FR 2252840 A** sowie deren vernetzte wasser-

löslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenaldehyden, wie z.B. Dibrombutan mit Bisdialkylaminen, wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum, wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Firma Celanese, quaternierte Ammoniumsalz-Polymere, wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Firma Miranol.

Als anionische, zwitterionische, amphotere und nichtionische Polymere kommen beispielsweise Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymere, Vinylpyrrolidon/Vinylacrylat-Copolymere, Vinylacetat/Butylmaleat/ Isobornylacrylat-Copolymere, Methylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Copolymere und deren Ester, unvernetzte und mit Polyolen vernetzte Polyacrylsäuren, Acrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid/ Acrylat-Copolymere, Octylacrylamid/Methylmethacrylat/tert. Butylaminoethylmethacrylat/2-Hydroxypropylmethacrylat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymere, Vinylpyrrolidon/ Dimethylaminoethylmethacrylat/Vinylcaprolactam-Terpolymere sowie gegebenenfalls derivatisierte Celluloseether und Silicone in Frage. Weitere geeignete Polymere und Verdickungsmittel sind in **Cosm.Toil. 108, 95 (1993)** aufgeführt.

Siliconverbindungen

Geeignete Siliconverbindungen sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Weiterhin geeignet sind Simethicone, bei denen es sich um Mischungen aus Dimethiconen mit einer durchschnittlichen Kettenlänge von 200 bis 300 Dimethylsiloxan-Einheiten und hydrierten Silicaten handelt. Eine detaillierte Übersicht über geeignete flüchtige Silicone findet sich zudem von Todd et al. in **Cosm.Toil. 91, 27 (1976)**.

UV-Lichtschutzfilter und Antioxidantien

Unter UV-Lichtschutzfaktoren sind beispielsweise bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende organische Substanzen (Lichtschutzfilter) zu verstehen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form

längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher wie in der **EP 0693471 B1** beschrieben;
- 4-Aminobenzoessäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon, wie in der **EP 0818450 A1** beschrieben oder Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB);
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate, wie in der **EP 0694521 B1** beschrieben.

Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Als typische UV-A-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol® 1789), 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion sowie Enaminverbindungen, wie beschrieben in der **DE 19712033 A1** (BASF). Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Besonders günstige Kombinationen bestehen aus den Derivate des Benzoylmethans,, z.B. 4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol® 1789) und 2-

Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethyl-hexylester (Octocrylene) in Kombination mit Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester und/oder 4-Methoxyzimtsäurepropylester und/oder 4-Methoxyzimtsäureisoamylester. Vorteilhaft werden deartige Kombinationen mit wasserlöslichen Filtern wie z.B. 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze kombiniert.

Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Lichtschutzpigmente, nämlich feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage. Beispiele für geeignete Metalloxide sind insbesondere Zinkoxid und Titandioxid und daneben Oxide des Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums und Cers sowie deren Gemische. Als Salze können Silicate (Talk), Bariumsulfat oder Zinkstearat eingesetzt werden. Die Oxide und Salze werden in Form der Pigmente für hautpflegende und hautschützende Emulsionen und dekorative Kosmetik verwendet. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d.h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z.B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Simethicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet. Weitere geeignete UV-Lichtschutzfilter sind der Übersicht von P.Finkel in **SÖFW-Journal** 122, 543 (1996) sowie **Parf.Kosm.** 3, 11 (1999) zu entnehmen.

Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorigensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie

deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis $\mu\text{mol/kg}$), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO , ZnSO_4) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Biogene Wirkstoffe

Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielsweise Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolpalmitat, Ascorbinsäure, (Desoxy)Ribonucleinsäure und deren Fragmentierungsprodukte, β -Glucane, Retinol, Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Aminosäuren, Ceramide, Pseudoceramide, essentielle Öle, Pflanzenextrakte, wie z.B. Prunusextrakt, Bambaranussextrakt und Vitaminkomplexe zu verstehen.

Deodorantien und keimhemmende Mittel

Kosmetische Deodorantien (Desodorantien) wirken Körpergerüchen entgegen, überdecken oder beseitigen sie. Körpergerüche entstehen durch die Einwirkung von Hautbakterien auf apokrinen Schweiß, wobei unangenehm riechende Abbauprodukte gebildet werden. Dementsprechend enthalten Deodorantien Wirkstoffe, die als keimhemmende Mittel, Enzyminhibitoren, Geruchsabsorber oder Geruchsüberdecker fungieren.

➤ Keimhemmende Mittel

Als keimhemmende Mittel sind grundsätzlich alle gegen grampositive Bakterien wirksamen Stoffe geeignet, wie z. B. 4-Hydroxybenzoesäure und ihre Salze und Ester, N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxy-diphenylether (Triclosan), 4-Chlor-3,5-dimethyl-phenol, 2,2'-Methylen-bis(6-brom-4-chlorphenol), 3-Methyl-4-(1-methylethyl)-phenol, 2-Benzyl-4-chlorphenol, 3-(4-Chlorphenoxy)-1,2-propandiol, 3-Iod-2-propinylbutylcarbamate, Chlorhexidin, 3,4,4'-Trichlorcarbanilid (TTC), antibakterielle Riechstoffe, Thymol, Thymianöl, Eugenol, Nelkenöl, Menthol, Minzöl, Farnesol, Phenoxyethanol, Glycerinmonocaprinat, Glycerinmonocaprylat, Glycerinmonolaurat (GML), Diglycerinmonocaprinat (DMC), Salicylsäure-N-alkylamide wie z. B. Salicylsäure-n-octylamid oder Salicylsäure-n-decylamid.

➤ Enzyminhibitoren

Als Enzyminhibitoren sind beispielsweise Esteraseinhibitoren geeignet. Hierbei handelt es sich vorzugsweise um Trialkylcitrate wie Trimethylcitrat, Tripropylcitrat, Triisopropylcitrat, Tributylcitrat und insbesondere Triethylcitrat (Hydagen® CAT). Die Stoffe inhibieren die Enzymaktivität und reduzieren dadurch die Geruchsbildung. Weitere Stoffe, die als Esteraseinhibitoren in Betracht kommen, sind Sterolsulfate oder -phosphate, wie beispielsweise Lanosterin-, Cholesterin-, Campesterin-, Stigmasterin- und Sitosterinsulfat bzw. -phosphat, Dicarbonsäuren und deren Ester, wie beispielsweise Glutarsäure, Glutarsäuremonoethylester, Glutarsäurediethylester, Adipinsäure, Adipinsäuremonoethylester, Adipinsäurediethylester, Malonsäure und Malonsäurediethylester, Hydroxycarbonsäuren und deren Ester wie beispielsweise Citronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Weinsäurediethylester, sowie Zinkglycinat.

➤ Geruchsabsorber

Als Geruchsabsorber eignen sich Stoffe, die geruchsbildende Verbindungen aufnehmen und weitgehend festhalten können. Sie senken den Partialdruck der einzelnen Komponenten und verringern so auch ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit. Wichtig ist, daß dabei Parfums unbeeinträchtigt bleiben müssen. Geruchsabsorber haben keine Wirksamkeit gegen Bakterien. Sie enthalten beispielsweise als Hauptbestandteil ein komplexes Zinksalz der Ricinolsäure oder spezielle, weitgehend geruchsneutrale Duftstoffe, die dem Fachmann als "Fixateure" bekannt sind, wie z. B. Extrakte von Labdanum bzw. Styrax

oder bestimmte Abietinsäurederivate. Als Geruchsüberdecker fungieren Riechstoffe oder Parfümöle, die zusätzlich zu ihrer Funktion als Geruchsüberdecker den Deodorantien ihre jeweilige Duftnote verleihen. Als Parfümöle seien beispielsweise genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten, Stengeln und Blättern, Früchten, Fruchtschalen, Wurzeln, Hölzern, Kräutern und Gräsern, Nadeln und Zweigen sowie Harzen und Balsamen. Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpineol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labdanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydro-myrcenol, Lilial, Lyrall, Citronellol, Phenylethylalkohol, α -Hexylzimtaldehyd, Geraniol, Benzylacetat, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl, β -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenyllessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romilat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

➤ Antitranspirantien

Antitranspirantien (Antiperspirantien) reduzieren durch Beeinflussung der Aktivität der ekkrinen Schweißdrüsen die Schweißbildung, und wirken somit Achselnässe und Körpergeruch entgegen. Wässrige oder wasserfreie Formulierungen von Antitranspirantien enthalten typischerweise folgende Inhaltsstoffe:

- adstringierende Wirkstoffe,
- Ölkomponenten,
- nichtionische Emulgatoren,
- Coemulgatoren,
- Konsistenzgeber,
- Hilfsstoffe wie z. B. Verdicker oder Komplexierungsmittel und/oder
- nichtwässrige Lösungsmittel wie z. B. Ethanol, Propylenglykol und/oder Glycerin.

Als adstringierende Antitranspirant-Wirkstoffe eignen sich vor allem Salze des Aluminiums, Zirkoniums oder des Zinks. Solche geeigneten antihydrotisch wirksamen Wirkstoffe sind z.B. Aluminiumchlorid, Aluminiumchlorhydrat, Aluminiumdichlorhydrat, Aluminiumsesquichlorhydrat und deren Komplexverbindungen z. B. mit Propylenglycol-1,2. Aluminiumhydroxyallantoinat, Aluminiumchloridtartrat, Aluminium-Zirkonium-Trichlorhydrat, Aluminium-Zirkonium-tetrachlorhydrat, Aluminium-Zirkonium-pentachlorhydrat und deren Komplexverbindungen z. B. mit Aminosäuren wie Glycin. Daneben können in Antitranspirantien übliche öllösliche und wasserlösliche Hilfsmittel in geringeren Mengen enthalten sein. Solche öllöslichen Hilfsmittel können z.B. sein:

- entzündungshemmende, hautschützende oder wohlriechende ätherische Öle,
- synthetische hautschützende Wirkstoffe und/oder
- öllösliche Parfümöle.

Übliche wasserlösliche Zusätze sind z.B. Konservierungsmittel, wasserlösliche Duftstoffe, pH-Wert-Stellmittel, z.B. Puffergemische, wasserlösliche Verdickungsmittel, z.B. wasserlösliche natürliche oder synthetische Polymere wie z.B. Xanthan-Gum, Hydroxyethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder hochmolekulare Polyethylenoxide.

Filmbildner

Gebräuchliche Filmbildner sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chitosan, quaternisiertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen.

Quellmittel

Als Quellmittel für wäßrige Phasen können Montmorillonite, Clay Mineralstoffe, Pemulen sowie alkylmodifizierte Carbopoltypen (Goodrich) dienen. Weitere geeignete Polymere bzw. Quellmittel können der Übersicht von R.Lochhead in **Cosm.Toil. 108, 95 (1993)** entnommen werden.

Insekten-Repellentien

Als Insekten-Repellentien kommen N,N-Diethyl-m-toluamid, 1,2-Pentandiol oder Ethyl Butylacetylaminopropionate in Frage

Selbstbräuner und Depigmentierungsmittel

Als Selbstbräuner eignet sich Dihydroxyaceton. Als Tyrosinhibitoren, die die Bildung von Melanin verhindern und Anwendung in Depigmentierungsmitteln finden, kommen beispielsweise Arbutin, Ferulasäure, Kojisäure, Cumarinsäure und Ascorbinsäure (Vitamin C) in Frage.

Hydrotrope

Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner Hydrotrope, wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, oder Polyole eingesetzt werden. Polyole, die hier in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Die Polyole können noch weitere funktionelle Gruppen, insbesondere Aminogruppen, enthalten bzw. mit Stickstoff modifiziert sein. Typische Beispiele sind

- Glycerin;
- Alkylenglycole, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;
- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Metholverbindungen, wie insbesondere Trimethylolethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;
- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminozucker, wie beispielsweise Glucamin;
- Dialkoholamine, wie Diethanolamin oder 2-Amino-1,3-propandiol.

Konservierungsmittel

Als Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die unter der Bezeichnung Surfacine® bekannten Silberkomplexe und die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen.

Parfümöle und Aromen

Als Parfümöle seien genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengeln und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Koriander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamon, Costus, Iris, Calmus), Hölzern (Pinien-, Sandel-, Guajak-, Zedern-, Rosenholz), Kräutern und Gräsern (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrrhe, Olibanum, Opoponax). Weiterhin kommen tierische Rohstoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, Phenoxyethylisobutytrat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcarbonylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethylphenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone, α -Isomethylionon und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpeneol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labolanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lylal, Citronellol, Phenylethylalkohol, α -Hexylzimaldehyd, Geraniol, Benzylacetat, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Ally-

larnylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl, β -Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenyllessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romillat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Als Aromen kommen beispielsweise Pfefferminzöl, Krauseminzöl, Anisöl, Sternanisöl, Kümmelöl, Eukalyptusöl, Fenchelöl, Citronenöl, Wintergrünöl, Nelkenöl, Menthol und dergleichen in Frage.

Farbstoffe

Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation **"Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S.81-106** zusammengestellt sind. Beispiele sind Kochenillrot A (C.I. 16255), Patentblau V (C.I.42051), Indigotin (C.I.73015), Chlorophyllin (C.I.75810), Chinolingelb (C.I.47005), Titandioxid (C.I.77891), Indanthrenblau RS (C.I. 69800) und Krapplack (C.I.58000). Als Lumineszenzfarbstoff kann auch Luminol enthalten sein. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - betragen. Die Herstellung der Mittel kann durch übliche Kalt- oder Heißprozesse erfolgen; vorzugsweise arbeitet man nach der Phaseninversionstemperatur-Methode.

Beispiele

A. Wirksamkeit gegenüber freien Radikalen

Die Wirksamkeit der OPC gegen freie Radikale wurde nach verschiedenen Methoden sowohl chemisch als auch biochemisch untersucht:

- | | |
|------------------|--|
| <u>Methode A</u> | In einem ersten Verfahren wurde Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH°) eingesetzt, ein verhältnismäßig stabiles Radikal, welches eine purpurfarbene Lösung ergibt. Bestimmt wurde die optische Dichte (DO) bei 513 nm. |
| <u>Methode B</u> | In Gegenwart von Eisen(II)-ionen und EDTA wurden aus Wasserstoffperoxid Hydroxylradikale freigesetzt und zur Oxidation von Desoxyribose verwendet. Das Oxidationsprodukt bildet mit Thiobarbitursäure eine pinkfarbene Verbindung. Dessen Konzentration korrespondiert mit der optischen Dichte bei 532 nm. Untersucht wurde, ob in Gegenwart der Testprodukte weniger Desoxyribose oxidiert, d.h. weniger freie Radikale freigesetzt werden. |
| <u>Methode C</u> | Der zuvor geschilderte Versuch wurde in Abwesenheit von EDTA untersucht um die Eignung der Testsubstanzen, inaktive Eisenkomplexe zu bilden, zu überprüfen. |
| <u>Methode D</u> | Xanthin Oxidase ist ein Enzym welches infolge oxidativen Stresses ausgeschüttet wird und den Zerfall der Purinbasen Adenin und Guanin in Uronsäure und Superoxidanionen katabolisiert. Letztere dismutieren spontan oder in Gegenwart von Superoxid Dismutase in Wasserstoffperoxid und Sauerstoff. Die Menge an Superoxidanion kann durch NBT Reduktion über die optische Dichte bei 490 nm bestimmt werden. Untersucht wurde, ob in Gegenwart der Testsubstanzen weniger Superoxidanionen generiert bzw. mehr Anionen zerstört werden. |

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst; angegeben sind jeweils die EC50-Werte in % (w/v).

Tabelle 1
Wirkung gegen freie Radikale

Bsp.	Testprodukt	Testmethode			
		A	B	C	D
1	Grüner Tee Extrakt	0,0009	At 0,03 % = 15±7	At 0,03 % = 54±18	0,0009 %
2	Pinienrinden Extrakt	0,0018	At 0,03 % = 10±0	At 0,03 % = 47±24	0,0053 %
3	Traubensaar Extrakt	0,0015	At 0,03 % = 5±4	At 0,03 % = 49±24	0,0049 %
4	Litchi Extrakt	0,0010	At 0,03 % = 18±3	At 0,03 % = 62±6	0,0100 %
V1	Tocopherol	0,0067	n.b.	n.b.	kein Effekt
V2	Ascorbinsäure	0,0013	0,2607 %	0,9 %	0,5909 %
V3	BHT*	0,0500	n.b.	n.b.	kein Effekt

*) BHT = Butylhydroxytoluol

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die OPC-haltigen Extrakte eine antioxidative Wirksamkeit besitzen, die deutlich über der von Tocopherol und BHT und in der gleichen Größenordnung wie Vitamin C liegt. Die OPC besitzen in Abwesenheit von EDTA ein besonders hohes Potential zum Quenchen von Hydroxylionen, wodurch nachgewiesen ist, dass sie stabile Eisenkomplexe bilden. Schließlich besitzen sie ein starkes Potential, die Reduktion von BT durch Superoxidanionen zu verhindern.

B. Zellschutz gegenüber UV-A-Strahlen

Gegenstand der folgenden in-vitro Untersuchungen war festzustellen, ob OPC bzw. OPC-haltige Extrakte menschliche Fibroblasten vor oxidativem Stress, speziell der Einwirkung von UV-A-Strahlen schützen können. UV-A wurde deswegen als Stressfaktor gewählt, da die Strahlen bis in die Dermis eindringen und dort vor allem eine Lipoperoxidation der Cytoplasmamembranen bewirken. Die gebildeten Lipoperoxide zerfallen in Malonaldehyd (MDA), die für die Retikulation vieler Biomoleküle, wie z.B. Proteine (Enzyminhibierung) oder Nucleinbasen (Mutagenese) verantwortlich sind. Zur Versuchsdurchführung wurde eine Fibroblastenkultur mit fötalem Kalbsserum angesetzt und 2 Tage später mit den Testsubstanzen geimpft. Nach einer Inkubation von 36 h bei 37 °C und einem CO₂-Level von 5 Vol.-% wurde das Nährmedium durch eine Elektrolytlösung ersetzt und die Fibroblasten mit einer definierten UVA-Strahlungsmenge geschädigt (3-15 J/cm²). Nach dem Ende der Bestrahlung wurde die Menge an gebildetem MDA in der überstehenden Lösung durch Umsetzung mit Thiobarbitursäure und der Gehalt an Proteinen im

Zellhomogenisat nach der Bradford-Methode bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die verstehen sich als %-rel gegenüber dem Standard. Angegeben ist der Mittelwert von zwei Messreihen mit Dreifachbestimmung.

Tabelle 2
Wirkung gegen UV-A-Strahlen

Bsp.	Testprodukt	Konz. [Gew.-%]	Freigesetztes MDA	Cellulare Proteine
	Kontrolle ohne UVA		0	100
	Kontrolle mit UVA		100	101
5	UVA + Grüner Tee Extrakt	0,001	63	96
6	UVA + Pinienrinden Extrakt	0,001	54	98
7	UVA +Traubensaat Extrakt	0,001	47	93
8	UVA + Litchi Extrakt	0,003	31	105

Die Ergebnisse zeigen, dass die OPC-haltigen Extrakte einen nachhaltig positiven Einfluss bei der Bekämpfung von oxidativem Stress besitzen, ohne dabei die Fibroblasten zu schädigen.

C. Zellschutz gegenüber UV-B-Strahlen

Aufgabe dieses Tests war es zu zeigen, dass OPC einen anti-inflammatorische Eigenschaften gegenüber menschlichen Keratinocyten besitzen. UVB wurde als Stressfaktor ausgewählt, weil die Strahlen durch Aktivierung von Arachidonsäure freisetzenden Enzymen, wie beispielsweise Phospholipase A2 (PLA2) eine cutane Inflammation (Erytheme, Ödeme) hervorrufen. Dies führt in der Folge nicht nur zu einer Schädigung der Membranen, sondern auch zur Bildung von inflammatorisch wirkenden Stoffen, wie beispielsweise Prostaglandinen vom Typ PGE2. Der Einfluss der UV-B-Strahlen auf die Keratinocyten wurde in-vitro über die Freisetzung von cytoplasmatischen Enzymen, wie z.B. LDH (Lactat Dehydrogenase) bestimmt, die parallel zur Zellschädigung und der Bildung von PGE2 verläuft. Die Vorbereitung der Keratinocytenkulturen erfolgte wie schon unter B) beschrieben. Die Strahlungsmenge betrug diesmal 50 mJ/cm². Die Keratinocytenmenge wurde nach Trypsination über einen Zellzähler ermittelt, die LDH-Konzentration enzymatisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammenge-

fasst. Angegeben ist die Aktivität in %-rel gegen einen Standard als Mittelwert von zwei Testreihen mit Doppelbestimmung.

Tabelle 3
Wirkung gegen UV-B-Strahlen

Bsp.	Testprodukt	Konz. [Gew.-%]	Cellulare DNA	Freigesetztes LDH	Freigesetztes PGE2
	Kontrolle ohne UVB		100	0	0
	Kontrolle mit UVB		31	100	100
9	UVB + Grüner Tee Extrakt	0,0002	32	87	-
10	UVB + Pinienrinden Extrakt	0,001	37	69	77
11	UVB + Traubensaar Extrakt	0,0003	39	68	94
12	UVB + Litchi Extrakt	0,001	36	64	-

Die Ergebnisse zeigen, dass die OPC-reichen Extrakte die schädigenden Einflüsse von UV-B-Strahlen signifikant reduzieren und insbesondere die Freisetzung von LDH und PGE2 vermindern.

D. Anti-Protease Wirksamkeit

Während einer Entzündung werden aus den polymorphonuclearen neutrophilen Granulozyten oder Makrophagen Hautproteasen, wie beispielsweise Collagenase freigesetzt. Ein ähnlicher Vorgang spielt sich gerade in der Haut älterer Menschen bei Einfluss von UV-Strahlen ab. Die Proteasen – wegen ihres Gehaltes an zentralen Zinkionen auch als Matrix-Metallo-Proteasen (MMP) bezeichnet – katalysieren wie schon erwähnt die Fragmentierung von Bindegewebsproteinen. Zur Untersuchung der Testsubstanzen auf Collagenaseinhibierung wurde bakterielle Collagenase (*Clostridium histolyticum*) auf Gelatine als natürlichem Nährboden verwendet, welche mit Fluorochrom (FITC, Calbiochem) markiert war. Die Inkubationszeit betrug 60 min bei 20 °C, die Hydrolyse des Substrates wurde über die Fluoreszenz bei 393 nm (Anregung bei 328 nm) verfolgt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Angegeben ist die Collagenase-Inhibierung in %.

Korrespondierend wurde auch die MMP-Inhibierung auf biochemischem Wege untersucht. Dazu wurde als synthetisches Substrat MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ eingesetzt. Für den Litchi-Extrakt wurde eine MMP-Inhibierung von 13 % (Konzentration 0,005 Gew.-%) bis 95 % (0,1 Gew.-%) festgestellt.

Tabelle 4a
Collagenase-Inhibierung – Angaben in % Inhibierung

Bsp.	Testprodukt	Konzentration % (w/v)		
		0,1	0,03	0,01
13	Grüner Tee Extrakt	100	76±7	47
14	Pinienrinden Extrakt	90	50±1	18
15	Traubensaat Extrakt	100	55±2	15±2
16	Litchi Extrakt	89±4	53±2	16±0

Tabelle 4b
Collagenase-Inhibierung durch A2-Dimer und Cystein

Testprodukt	% Inhibierung
A2 Dimer 0,003%	16
A2 Dimer 0,003%	30
A2 Dimer 0,003%	71
Cystein (Sigma) 0,056%	14
Cystein (Sigma) 0,056%	37
Cystein (Sigma) 0,056%	54
Cystein (Sigma) 0,056%	84

Die Ergebnisse zeigen, dass die OPC-reichen Extrakte (Tabelle 4a) und die Aktivstoffe (Tabelle 4b) in Abhängigkeit der Konzentration über eine signifikante Inhibierungswirkung verfügen.

E. Inhibierung der menschlichen MMP-1 Synthese

Untersucht wurde die Fähigkeit von Litchi-Extrakt den toxischen Einfluss von UV-A-Strahlen zu mindern. Als in-vitro System diente eine Kultur dermalen Fibroblasten, bestimmt wurde die Freisetzung von MMP-1 aus diesen Fibroblasten unter dem Einfluss der UV-Strahlung. Das Ansetzen der Nährlösung, die Kultivierung und die Schädigung erfolgte analog B). Die Bestimmung der MMP erfolgte mit einem Kit, das unter der Bezeichnung RPN2610 von der Firma Amersham im Handel erhältlich ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Angegeben ist die Menge MMP in ng/ml aus einer Testreihe mit Dreifachbestimmung.

Tabelle 5
MMP-Inhibierung

Bsp.	Testprodukt	<u>Konz.</u> Gew.-%	MMP	
			ohne UVA	mit UVA
	Kontrolle		49+9	199+25
17	Litchi Extrakt	0,0006	60+20	140+17
18	Litchi Extrakt	0,003	82+11	164+8

Die Ergebnisse zeigen, dass OPC-reiche Extrakte die Freisetzung von MMP bei UV-A-Bestrahlung nachhaltig vermindern.

F. Anti-inflammatorische Wirkung

Im Verlauf einer cutanen Inflammation werden Leucocyten, wie beispielsweise die polymorphonuclearen neutrophilen Granulocyten (PMN) durch Peptide wie etwa Cytokine stimuliert, Botschafterstoffe wie z.B. Leukotrien auszusenden, die von aktivierten oder nekrotischen Zellen in der Dermis freigesetzt werden. Diese aktivierte PMN setzen nicht nur pro-inflammatorische Cytokine, Leukotriene und Proteasen, sondern auch ROS, wie z.B. Superoxide und Hypochloritanionen frei, welche die Aufgabe haben, eingedrungene pathogene Keime oder Pilze zu vernichten. Diese Aktivität der PMN während der Inflammation ist als sogenannter Atmungsausbruch („respiratory burst“) bekannt und kann zu zusätzlichen Schäden im Gewebe führen. Zur Untersuchung, inwiefern OPC und OPC-reiche Extrakte den Atmungsausbruch verhindern oder mindern können, wurde eine Zelllinie von menschlichen leukemischen Granulocyten dieser PMN zusammen mit den Testsubstanzen bei 37 °C von 5 Vol.-% CO₂ inkubiert. Nach Auslösung des Atmungsausbruchs durch Zugabe eines Hefeextraktes (Zymosan) zur Zelllösung, wurde die Freisetzung von Superoxidanionen über deren Reaktion mit Luminol bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Angegeben sind die Zellzahlen sowie die Menge an freigesetzten ROS in %-rel zum Standard als Mittelwert einer Messreihe mit Dreifachbestimmung.

Tabelle 6
Anti-inflammatorische Wirkung

Bsp.	Testprodukt	Konz. Gew.-%	Zellzahlen	Freigesetzte ROS
	Kontrolle		100	100
19	Potentilla Extrakt	0,001	104±1	37±25
20	Potentilla Extrakt	0,01	94±3	9±4
21	Potentilla Extrakt	0,1	93±1	8±4

Die Ergebnisse zeigen, dass die OPC einen starken inhibierenden Einfluss auf den Atmungsausbruch menschlicher Granulocyten besitzen, ohne die Granulocyten zu schädigen. Ähnliche Ergebnisse konnten auch für Litchi pericarp Extrakt nachgewiesen werden.

In der nachfolgenden Tabelle 7 finden sich einige Rezepturbeispiele.

Tabelle 7

Beispiele für kosmetische Zubereitungen (Wasser, Konservierungsmittel ad 100 Gew.-%) – Forts.

Zusammensetzung (INCI)	A	B	C	D	E
Emulgade® SE Glyceryl Sterate (and) Ceteareth 12/20 (and) Cetearyl Alcohol (and) Cetyl Palmitate	5,0	5,0	4,0	-	-
Eumulgin® B1 Ceteareth-12	-	-	1,0	-	-
Lameform® TGI Polyglyceryl-3 Isostearate	-	-	-	4,0	-
Dehymuls® PGPH Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate	-	-	-	-	4,0
Monomuls® 90-O 18 Glyceryl Oleate	-	-	-	2,0	-
Cetiol® HE PEG-7 Glyceryl Cocoate	-	-	-	-	2,0
Cetiol® OE Dicaprylyl Ether	-	-	-	5,0	6,0
Cetiol® PGL Hexyldecanol (and) Hexyldecyl Laurate	-	-	3,0	10,0	9,0
Cetiol® SN Cetearyl Isononanoate	3,0	3,0	-	-	-
Cetiol® V Decyl Oleate	3,0	3,0	-	-	-
Myritol® 318 Coco Caprylate Caprate	-	-	3,0	5,0	5,0
Bees Wax	-	-	-	7,0	5,0
Nutrilan® Elastin E20 Hydrolyzed Elastin	2,0	-	-	-	-
Nutrilan® I-50 Hydrolyzed Collagen	-	2,0	-	-	-
Gluadin® AGP Hydrolyzed Wheat Gluten	-	-	0,5	-	-
Gluadin® WK Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein	-	-	-	0,5	0,5
Pine Bark Extract	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Grape Seed Extract	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hydagen® CMF Chitosan	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Magnesium Sulfate Hepta Hydrate	-	-	-	1,0	1,0
Glycerin (86 Gew.-%ig)	3,0	3,0	5,0	5,0	3,0

(A) Softcreme, (B,C) Feuchtigkeitsemulsion, (D,E) Nachtcreme

Patentansprüche

1. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen (OPC) zur Herstellung von Hautbehandlungsmitteln.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoffe die A2-Dimeren der OPC einsetzt.
3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoff das Proanthocyanidin A2 einsetzt.
4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoffe Pflanzenextrakte einsetzt, die einen wirksamen Gehalt an OPC, vorzugsweise an OPC A2-Dimeren und insbesondere Proanthocyanidin A2 aufweisen.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Extrakte von Pflanzen einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Grünem Tee, Pinienrinde, Traubensaat (*Vitis vinifera*), Litchi pericarp (*Litchi chinensis*) und *Potentilla* (*Potentilla erecta*) sowie deren Gemischen.
6. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen zur Verminderung der Aktivität und des Ausstoßes von MMP in Fibroblasten.
7. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen zur Anregung von Zellen zum Schutz gegen spontane Alterungsprozesse und oxidativen Stress.
8. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen zur Bildung inaktiver Eisenkomplexe.
9. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen zur Inaktivierung von Superoxidanionen.
10. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen zur Verminderung der Ausschüttung von pro-inflammatorischen Wirkstoffen aus den Mastocyten sowie den basiphilen bzw. eosinophilen Leucocyten.
11. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen als Plasmininhibitor.
12. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen als Wirkstoffe zum Schutz von sensibler Haut.

13. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen als Wirkstoffe gegen Akne und Rosacea.
14. Verwendung von oligomeren Procyanolidinen als Wirkstoffe gegen Cellulitis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/04861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48 A61K31/35

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 694 305 A (INDENA SPA) 31 January 1996 (1996-01-31) claims 1-3 ---	1-5
X	US 4 698 360 A (MASQUELIER JACK) 6 October 1987 (1987-10-06) cited in the application the whole document ---	1,4,5,7, 9
X	WO 00 40215 A (NIZARD CARINE ;BONTE FREDERIC (FR); MOREAU MARIELLE (FR); DIOR CHR) 13 July 2000 (2000-07-13) * siehe auch das gesamte Dokument * claims 1,3,4,6,7; examples --- -/-	1,4-6,12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2002

Date of mailing of the international search report

28/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Minas, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/04861

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 26617 A (GOLZ BERNER KARIN ; ZASTROW LEONHARD (MC); COTY BV (NL)) 19 April 2001 (2001-04-19) page 14, line 26 - line 35; claim 1 ---	1, 7, 12
X	FR 2 770 228 A (GREENTECH SA) 30 April 1999 (1999-04-30) claim 14 ---	1, 7, 12, 13
X	WO 01 05397 A (KIM SANG NYUN ; AHN HO JEONG (KR); CHO HYE SUNG (KR); KIM JUNG HUN) 25 January 2001 (2001-01-25) * siehe auch das gesamte Dokument * page 37, line 7 - line 13; claims 1, 7, 8, 10 ---	1, 6, 12, 13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RACEK, J. ET AL: "Bioflavonoids and their antioxidant properties" retrieved from STN Database accession no. 128:149144 XP002179425 abstract & KLIN. BIOCHEM. METAB. (1998), 6(1), 17-20, ---	7-10
X	DE 198 40 730 A (DRAGOCO GERBERDING CO AG) 9 March 2000 (2000-03-09) the whole document ---	1, 3, 4
X	EP 1 074 254 A (MEDIS S R L MEDICAL INFUSION S) 7 February 2001 (2001-02-07) the whole document ---	8
X	KANOH, R. ET AL.: "Effects of tannins and related polyphenols on superoxide-induced histamine release from rat peritoneal mast cells" PHYTOMEDICINE, vol. 7, no. 4, 2000, pages 297-302, XP001030532 page 300, last paragraph -page 302, paragraph 1 --- -/--	9, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/04861

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OGSTON, D. ET AL: "The influence of the polyphenols of cider on plasmin and plasminogen activators" retrieved from STN Database accession no. 103:121866 XP002207654 abstract & BR. J. HAEMATOL. (1985), 60(4), 705-13 ,</p> <p>---</p>	11
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, JUNLI ET AL: "Bioactive condensed tannins from bark: chemical properties, enzyme inhibition and anti-plant-viral activities" retrieved from STN Database accession no. 114:118544 XP002207655 abstract & NIPPON NOYAKU GAKKAISHI (1990), 15(4), 585-91 ,</p> <p>---</p>	11
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 198329 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A97, AN 1983-717313 XP002179426 & ZA 8 205 023 A (SOUTH AFRICAN INVENTIONS DEV CORP), 25 April 1983 (1983-04-25) abstract</p> <p>---</p>	5
X	<p>FR 2 746 648 A (FIRION JACKIE) 3 October 1997 (1997-10-03) page 1, paragraph 3; claim 1</p> <p>-----</p>	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/04861

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0694305	A	31-01-1996	IT 1270999 B AT 199320 T AU 684963 B2 AU 2718095 A CA 2154601 A1 DE 69520173 D1 DE 69520173 T2 DK 694305 T3 EP 0694305 A1 ES 2154308 T3 JP 8059463 A PT 694305 T SG 30422 A1 US 5665365 A	26-05-1997 15-03-2001 08-01-1998 08-02-1996 27-01-1996 05-04-2001 19-07-2001 26-03-2001 31-01-1996 01-04-2001 05-03-1996 31-07-2001 01-06-1996 09-09-1997
US 4698360	A	06-10-1987	NONE	
WO 0040215	A	13-07-2000	FR 2787996 A1 EP 1140000 A1 WO 0040215 A1	07-07-2000 10-10-2001 13-07-2000
WO 0126617	A	19-04-2001	WO 0126617 A1 AU 1750799 A EP 1217984 A1	19-04-2001 23-04-2001 03-07-2002
FR 2770228	A	30-04-1999	FR 2770228 A1	30-04-1999
WO 0105397	A	25-01-2001	AU 5713000 A EP 1196162 A1 WO 0105397 A1	05-02-2001 17-04-2002 25-01-2001
DE 19840730	A	09-03-2000	DE 19840730 A1 EP 0995427 A2	09-03-2000 26-04-2000
EP 1074254	A	07-02-2001	EP 1072265 A1 EP 1074254 A2	31-01-2001 07-02-2001
ZA 8205023	A	29-06-1983	NONE	
FR 2746648	A	03-10-1997	FR 2746644 A1 FR 2746648 A1	03-10-1997 03-10-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/04861

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K7/48 A61K31/35

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 694 305 A (INDENA SPA) 31. Januar 1996 (1996-01-31) Ansprüche 1-3 ---	1-5
X	US 4 698 360 A (MASQUELIER JACK) 6. Oktober 1987 (1987-10-06) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1, 4, 5, 7, 9
X	WO 00 40215 A (NIZARD CARINE ;BONTE FREDERIC (FR); MOREAU MARIELLE (FR); DIOR CHR) 13. Juli 2000 (2000-07-13) * siehe auch das gesamte Dokument * Ansprüche 1,3,4,6,7; Beispiele --- -/--	1, 4-6, 12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. August 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/08/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Minas, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/04861

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 26617 A (GOLZ BERNER KARIN ; ZASTROW LEONHARD (MC); COTY BV (NL)) 19. April 2001 (2001-04-19) Seite 14, Zeile 26 - Zeile 35; Anspruch 1 ---	1,7,12
X	FR 2 770 228 A (GREENTECH SA) 30. April 1999 (1999-04-30) Anspruch 14 ---	1,7,12, 13
X	WO 01 05397 A (KIM SANG NYUN ; AHN HO JEONG (KR); CHO HYE SUNG (KR); KIM JUNG HUN) 25. Januar 2001 (2001-01-25) * siehe auch das gesamte Dokument * Seite 37, Zeile 7 - Zeile 13; Ansprüche 1,7,8,10 ---	1,6,12, 13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; RACEK, J. ET AL: "Bioflavonoids and their antioxidant properties" retrieved from STN Database accession no. 128:149144 XP002179425 Zusammenfassung & KLIN. BIOCHEM. METAB. (1998), 6(1), 17-20, ---	7-10
X	DE 198 40 730 A (DRAGOCO GERBERDING CO AG) 9. März 2000 (2000-03-09) das ganze Dokument ---	1,3,4
X	EP 1 074 254 A (MEDIS S R L MEDICAL INFUSION S) 7. Februar 2001 (2001-02-07) das ganze Dokument ---	8
X	KANOH, R. ET AL.: "Effects of tannins and related polyphenols on superoxide-induced histamine release from rat peritoneal mast cells" PHYTOMEDICINE, Bd. 7, Nr. 4, 2000, Seiten 297-302, XP001030532 Seite 300, letzter Absatz -Seite 302, Absatz 1 ---	9,10
	---	-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/04861

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OGSTON, D. ET AL: "The influence of the polyphenols of cider on plasmin and plasminogen activators" retrieved from STN Database accession no. 103:121866 XP002207654 Zusammenfassung & BR. J. HAEMATOL. (1985), 60(4), 705-13 ,</p> <p>---</p>	11
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ZHANG, JUNLI ET AL: "Bioactive condensed tannins from bark: chemical properties, enzyme inhibition and anti-plant-viral activities" retrieved from STN Database accession no. 114:118544 XP002207655 Zusammenfassung & NIPPON NOYAKU GAKKAISHI (1990), 15(4), 585-91 ,</p> <p>---</p>	11
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 198329 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A97, AN 1983-717313 XP002179426 & ZA 8 205 023 A (SOUTH AFRICAN INVENTIONS DEV CORP), 25. April 1983 (1983-04-25) Zusammenfassung</p> <p>---</p>	5
X	<p>FR 2 746 648 A (FIRION JACKIE) 3. Oktober 1997 (1997-10-03) Seite 1, Absatz 3; Anspruch 1</p> <p>-----</p>	14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/04861

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0694305 A	31-01-1996	IT 1270999 B AT 199320 T AU 684963 B2 AU 2718095 A CA 2154601 A1 DE 69520173 D1 DE 69520173 T2 DK 694305 T3 EP 0694305 A1 ES 2154308 T3 JP 8059463 A PT 694305 T SG 30422 A1 US 5665365 A	26-05-1997 15-03-2001 08-01-1998 08-02-1996 27-01-1996 05-04-2001 19-07-2001 26-03-2001 31-01-1996 01-04-2001 05-03-1996 31-07-2001 01-06-1996 09-09-1997
US 4698360 A	06-10-1987	KEINE	
WO 0040215 A	13-07-2000	FR 2787996 A1 EP 1140000 A1 WO 0040215 A1	07-07-2000 10-10-2001 13-07-2000
WO 0126617 A	19-04-2001	WO 0126617 A1 AU 1750799 A EP 1217984 A1	19-04-2001 23-04-2001 03-07-2002
FR 2770228 A	30-04-1999	FR 2770228 A1	30-04-1999
WO 0105397 A	25-01-2001	AU 5713000 A EP 1196162 A1 WO 0105397 A1	05-02-2001 17-04-2002 25-01-2001
DE 19840730 A	09-03-2000	DE 19840730 A1 EP 0995427 A2	09-03-2000 26-04-2000
EP 1074254 A	07-02-2001	EP 1072265 A1 EP 1074254 A2	31-01-2001 07-02-2001
ZA 8205023 A	29-06-1983	KEINE	
FR 2746648 A	03-10-1997	FR 2746644 A1 FR 2746648 A1	03-10-1997 03-10-1997